1. NOM DU MEDICAMENT

Amoxiclav Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé d' Amoxiclav Sandoz 500 mg contient:

500 mg d'amoxicilline correspondant à 574 mg de trihydrate d'amoxicilline
125 mg d'acide clavulanique correspondant à 148.9 mg de clavulanate potassique

Pour les excipients, cfr rubrique 6.1 Liste des excipients

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.
Les comprimés sont blancs, ovales et biconvexes, rainurés de part et d'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des infections bactériennes provoquées par des micro-organismes Gram+ et Gram- résistants à l'amoxicilline, dont la résistance est due à des bêta-lactamases, et qui sont par contre sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique. Aucune administration supplémentaire d'amoxicilline n'est nécessaire en cas d'infections mixtes dues à des micro-organismes sensibles et résistants à l'amoxicilline, mais sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique.

S'il existe des raisons fondées permettant de suspecter que les micro-organismes susmentionnés sont responsables d'une infection donnée, le traitement par cette association peut être débuté avant que les résultats des tests de sensibilité soient disponibles.

Amoxiclav Sandoz est indiqué dans le traitement des infections suivantes :
Infections :

- des voies respiratoires hautes et basses
  - otite moyenne
  - sinusite aiguë
  - exacerbation aiguë d'une bronchite chronique
  - pneumonie
- du tractus urogénital
- de la peau et des tissus mous

Il faut tenir compte des directives officielles/nationales concernant la résistance bactérienne et l'utilisation/la prescription appropriées des antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie d'Amoxiclav Sandoz dépend de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient, de la sévérité et de la localisation de l'infection, et des agents responsables suspectés ou démontrés.

Les comprimés ne peuvent être fractionnés pour obtenir une demi-dose. Si une demi-dose est nécessaire (par ex. en cas d'insuffisance rénale), il faut utiliser Amoxiclav Sandoz poudre pour suspension orale.

Les adultes, adolescents et enfants de plus de 12 ans dont le poids est supérieur à 40 kg recevront 500 mg d' amoxicilline et 125 mg d' acide clavulanique administré trois fois par jour, correspondant à un comprimé enrobé d'Amoxiclav Sandoz 500 mg 3 fois par jour.

Les doses individuelles doivent être prises à intervalles réguliers au cours de la journée; si possible, la préparation doit, si possible, être prise toutes les 8 heures en cas d' administration 3 fois par jour.

Posologie en cas de troubles de la fonction hépatique
Il ne faut pas utiliser Amoxiclav Sandoz chez des patients atteints de troubles sévères de la fonction hépatique, ni chez les patients qui ont présenté des troubles de la fonction hépatique lors d'un traitement précédent par l' amoxicilline/acide clavulanique. Chez les patients présentant des symptômes de lésions hépatiques, les tests de la fonction hépatique doivent être régulièrement contrôlés. En cas d'aggravation des paramètres des tests de la fonction hépatique, il faut envisager une adaptation du traitement.

Posologie en cas d'insuffisance rénale
Chez des patients atteints d'insuffisance rénale, il faut réduire la dose, en fonction de la sévérité de l'insuffisance et du poids du patient (voir tableau).

Adultes et adolescents:
Posologie en cas d'insuffisance rénale chez un patient de 70 kg:

TFG (ml/min)	Créatinine plasmatique (mg/dl)	Dose unique	Intervalle posologique
30-10	2,5-5,5	500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique (correspondant à 1 comprimé pélliculé)	12 heures
< 10	> 5,5	500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique (correspondant à 1 comprimé pélliculé)	24 heures

(adapté d'après Hoeffler)

Formule de conversion basée sur le poids du patient (d'après Hoeffler):

$Y_{réel} = Y_{70}$ x REEL/70
$Y_{réel}$ = Dose calculée pour un patient présentant des troubles de la fonction rénale
Y_{70} = Dose pour un patient présentant des troubles de la fonction rénale et pesant 70 kg (voir tableau)
REEL = poids du patient en kg

Posologie chez des patients hémodialysés
Adultes et adolescents:
Les patients hémodialysés reçoivent 500 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique toutes les 24 heures. Ils reçoivent également cette dose pendant et à la fin de la dialyse.

Mode d'administration
Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec du liquide, sans les mâcher.

Les doses doivent être prises à intervalles réguliers durant la journée. On conseille un intervalle de 8 heures entre les prises lorsque la posologie est répartie en 3 prises quotidiennes.
L'association amoxicilline/acide clavulanique doit être prise au début des repas, afin de limiter d'éventuels troubles gastro-intestinaux.

Durée du traitement

En général, Amoxiclav Sandoz sera administré pendant 3 à 4 jours après l'amélioration/diminution des symptômes.
Par précaution, un traitement minimal de 10 jours est indiqué dans les infections à streptocoques bêta-hémolytiques, afin de protéger contre les complications tardives (ex. rhumatisme articulaire aigu, glomérulonéphrite).
Dans tous les cas, le médecin décidera de la durée du traitement, qui ne pourra pas dépasser 14 jours sans l'accord du médecin.

4.3 Contre-indications

Amoxiclav Sandoz ne doit pas être administré à des patients présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques bêta-lactames (ex. pénicillines, céphalosporines), vu le risque de choc anaphylactique. Il faut dès lors tenir compte d'éventuels antécédents allergiques (par ex. après une administration précédente de pénicillines ou de céphalosporines) avant de débuter un traitement.

Amoxiclav Sandoz ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des troubles sévères de la fonction hépatique et les patients ayant développé des troubles de ladite fonction lors d'un traitement préalable par ce médicament.

Vu le risque majoré d'exanthème chez les patients souffrant de mononucléose infectieuse et les patients souffrant de leucémie lymphoïde, Amoxiclav Sandoz ne sera dès lors pas administré en cas d'infections bactériennes concomitantes.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi particulières

Le traitement sera instauré avec prudence chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Amoxiclav Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles certains de la fonction hépatique et avec précaution chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale. Chez ces patients, l'état fonctionnel du foie et des reins devra être régulièrement contrôlé et suivi. Cette mesure est très importante chez les patients âgés et les enfants, dont les fonctions hépatique et rénale peuvent être diminuées.
La prudence s'impose lorsque l'on traite des patients âgés (60 ans et plus) et des tests de fonction hépatique sont indiqués chez ces patients (voir "Effets indésirables")

Les paramètres de la fonction hépatique seront contrôlés à intervalles réguliers chez les patients montrant des signes de lésions hépatiques et il faudra envisager l'arrêt du traitement si ces paramètres se détériorent durant le traitement.

Les patients présentant des troubles gastro-intestinaux sévères, avec vomissements et diarrhée, ne doivent pas être traités par Amoxiclav Sandoz, vu qu'une absorption adéquate du médicament ne peut pas être garantie. Dans ces cas, on conseille le traitement parentéral.

Amoxiclav Sandoz doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'allergies ou d'asthme sévères, vu le risque majoré de développer des réactions allergiques.
Il faut tenir compte d'un risque d'hypersensibilité croisée avec les céphalosporines.

Vu que l'amoxicilline, présente en concentrations élevées dans les urinesn, peut précipiter dans le cathéter à température ambiante, la perméabilité de celui-ci devra être régulièrement contrôlée.

En cas d'utilisation prolongée – comme c'est le cas avec d'autres antibiotiques à large spectre – des surinfections par des bactéries résistantes ou des levures sont possibles.

Des contrôles réguliers des fonctions rénale et hépatique, ainsi que des examens sanguins sont indiqués en cas de traitement prolongé.

D'autres formes sont disponibles pour le traitement des enfants de poids inférieur à 40 kg.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Amoxicilline/acide clavulanique/autres antibiotiques ou chimiothérapeutiques
Amoxiclav Sandoz ne doit pas être combiné à des chimiothérapeutiques/antibiotiques bactériostatiques (par ex. tétracyclines, macrolides, sulfamides ou chloramphénicol), vu qu'un effet antagoniste a été constaté in vitro.

Amoxicilline/acide clavulanique/probénécid
L'administration simultanée de probénécid augmente et allonge les concentrations sériques et biliaires d'amoxicilline par inhibition de l'excrétion rénale, mais cet effet n'influence pas l'excrétion de l'acide clavulanique.

Amoxicilline/acide clavulanique/allopurinol
L'administration simultanée d'allopurinol durant le traitement par Amoxiclav Sandoz peut favoriser l'apparition de réactions cutanées allergiques.

Amoxicilline/acide clavulanique/digoxine
L'absorption de la digoxine peut être augmentée en cas d'administration simultanée d'Amoxiclav Sandoz.

Amoxicilline/acide clavulanique/disulfiram
Amoxiclav Sandoz ne doit pas être utilisé en même temps que le disulfiram.

Amoxicilline/acide clavulanique/anticoagulants
L'administration simultanée d'Amoxiclav Sandoz et d'anticoagulants coumariniques peut renforcer la tendance aux saignements.

Amoxicilline/acide clavulanique/contraceptifs hormonaux
Dans de rares cas, l'amoxicilline peut influencer négativement l'efficacité des contraceptifs hormonaux ("pilule"). Il est dès lors conseillé de prendre des mesures contraceptives non hormonales supplémentaires.

L'apparition d'une diarrhée peut perturber l'absorption d'autres médicaments et dès lors influencer négativement leur efficacité.

La diurèse forcée entraîne une baisse des concentrations sériques, en raison d'une excrétion accrue de l'amoxicilline.

Effets sur les résultats des tests biochimiques diagnostiques
Les méthodes non enzymatiques destinées à doser la glucosurie peuvent donner des résultats faussement positifs. Le dosage de l'urobilinogène peut également être influencé.

4.6 Grossesse et allaitement

Après administration de l'association amoxicilline/acide clavulanique à des femmes enceintes, aucun effet néfaste n'a été observé chez le fœtus ou le nouveau-né.
Cependant, une étude conduite chez des femmes ayant eu une rupture prématurée de la poche des eaux a montré que le traitement prophylactique par l'amoxicilline/acide clavulanique était associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés.
Par précaution, Amoxiclav Sandoz ne sera utilisé durant la grossesse qu'après une évaluation du rapport risque/bénéfice par le médecin traitant.
Comme les deux substances traversent la barrière placentaire et sont excrétées dans le lait maternel, les enfants allaités peuvent développer une diarrhée et une infection fongique des muqueuses, qui nécessiteront

éventuellement l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en considération.

4.7 Influence sur l'aptitude à conduire et l'utilisation de machines

Il n'existe aucune donnée témoignant d'un effet néfaste quelconque sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Dans des cas isolés, on a observé des effets négatifs (voir paragraphe correspondant) qui ont empêché les patients de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines et de travailler sans mesures de précaution adéquates, en raison d'une instabilité (ex. choc anaphylactique, convulsions).

4.8 Effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité:

Fréquentes : > 1/100 à < 1/10

- Des réactions cutanées, se manifestant par un exanthème et du prurit, sont possibles. L'exanthème morbilliforme typique apparaît dans les 5 à 11 jours suivant le début du traitement. L'incidence de l'exanthème est plus élevée chez les patients souffrant de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde. Une réaction urticarienne directe indique généralement une réelle allergie à la pénicilline et implique l'arrêt du traitement et la contre-indication ultérieure de tout traitement par des antibiotiques bêta-lactames.

Un exanthème est également possible, surtout dans la région buccale. Une sécheresse de la bouche et une perturbation du goût sont également possibles.

Rares : > 1/10000 à < 1/1000

- Des réactions cutanées exfoliatives (ex. érythème exsudatif multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportées dans de rares cas.
- Des réactions allergiques sévères, dues à une sensibilité au groupe des 6-amino-pénicillines, ont été observées dans de rares cas, notamment sous forme de fièvre, éosinophilie, œdème angioneurotique (œdème de Quincke), œdème laryngé, maladie sérique, anémie hémolytique, vasculite allergique ou néphrite.
  Vu l'existence possible d'une association antigénique entre les dermatophytes et la pénicilline, des réactions similaires à celles observées après contact répété ne peuvent pas être exclues chez les patients atteints de mycoses, même après la première administration de pénicilline.

Très rares : < 1/10000

- Coloration noire de la langue

Tous les degrés de réactions d'hypersensibilité – y compris le choc anaphylactique – ont été observés, même après une seule administration orale de pénicillines. Les réactions anaphylactoïdes sévères, qui sont beaucoup moins fréquentes qu'après administration intraveineuse ou intramusculaire, exigent des mesures d'urgences appropriées (voir plus loin).

Réactions gastro-intestinales:

Fréquentes : > 1/100 à < 1/10

- Des troubles gastro-intestinaux – sous forme de douleurs abdominales, nausées (plus fréquentes à doses élevées), vomissements, météorisme, selles molles ou diarrhée – sont possibles après l'administration d'amoxicilline/acide clavulanique. Ces réactions sont généralement légères et disparaissent la plupart du temps durant le traitement ou tôt après l'arrêt de celui-ci. La prise d'amoxicilline/acide clavulanique lors des repas peut améliorer la tolérance.

Rares : > 1/10000 à < 1/1000
- Candidose intestinale

Il faut évoquer une colite pseudomembraneuse si une diarrhée persistante et sévère survient en cours de traitement ou dans les premières semaines après le traitement (due dans la plupart des cas à Clostridium difficile). Cette affection intestinale, induite par le traitement antibiotique, peut constituer une menace vitale (voir plus loin).

Une étude conduite chez des femmes ayant eu une rupture prématurée de la poche des eaux a rapporté que le traitement prophylactique par l'amoxicilline/acide clavulanique était associé à un risque majoré d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés.

Foie:

Fréquentes : > 1/100 à < 1/10
- Augmentation modérée des enzymes hépatiques.

Rares : > 1/10000 à < 1/1000
- Dans de rares cas – tout comme avec d'autres pénicillines et différentes céphalosporines – on a observé une hépatite et un ictère cholestatique passagers. Les symptômes/signes de perturbation de la fonction hépatique peuvent survenir pendant ou peu après le traitement par l'amoxicilline/acide clavulanique, mais ils peuvent parfois survenir plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ces troubles de la fonction hépatique s'observent surtout chez les hommes et les personnes âgées (60 ans et plus) et peuvent être sévères. Ces réactions ont été très rarement rapportées chez les enfants. Le risque de réactions hépatiques augmente lorsque la durée du traitement dépasse les 14 jours. Elles sont en général réversibles. Bien que de très rares cas d'évolution fatale aient été rapportés, ils étaient quasi toujours associés à des affections primitives sévères ou à l'administration simultanée d'autres médicaments.

Profil hématologique :

Rares : > 1/10000 à < 1/1000
- Thrombocytose

Très rares : < 1/10000
- Dans des cas isolés, on a observé des modifications de la numération sanguine, sous forme de leucopénie, granulocytopénie, thrombocytopénie, pancytopénie, anémie ou myélosuppression et allongement du temps de saignement et du temps de prothrombine. Ces signes sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Troubles du système nerveux central :

Très rares : < 1/10000
- Hyperactivité, anxiété, insomnies, confusion mentale, agressivité et convulsions ont été rapportées (voir plus loin).

Autres effets indésirables :

Fréquents : > 1/100 à < 1/10

- L'utilisation prolongée et répétée du produit peut entraîner des surinfections et une colonisation par des micro-organismes résistants ou des levures.

Très rares : < 1/10000

- Les effets indésirables suivants, qui sont très rares (pour informations détaillées concernant ces effets, voir ci-dessous), peuvent dans certains cas constituer une menace vitale aiguë. Le médecin doit dès lors être consulté sans délai en cas d'apparition brutale de tels effets indésirables, ou s'ils sont d'une sévérité inattendue.

  Colite pseudomembraneuse :
  Dans ce cas, le médecin doit envisager d'arrêter le traitement par Amoxiclav Sandoz, selon l'indication et, si nécessaire, instaurer simultanément un traitement adéquat (ex. vancomycine orale 250 mg 4x/jour chez l'adulte). Les antipéristaltiques sont contre-indiqués.

  Réactions d'hypersensibilité aiguës sévères (ex. anaphylaxie)
  Dans ce cas, il faut arrêter immédiatement le traitement par Amoxiclav Sandoz et mettre en œuvre les mesures d'urgence nécessaires (ex. l'adrénaline (épinéphrine) 1/10000 (0.3 – 0.5 ml SC ou IM chez l'adulte et 0.01 ml/kg SC ou IM chez l'enfant) est le premier choix), antihistaminiques, corticoïdes, sympathomimétiques et, si nécessaire, ventilation assistée).

  Convulsions
  Les mesures d'urgence habituelles sont indiquées (ex. assurer la perméabilité des voies respiratoires, administrer des anticonvulsivants tels que le diazépam ou des barbituriques).

4.9 Surdosage

a) Symptômes du surdosage
Les symptômes du surdosage correspondent en grande partie au profil d'effets indésirables (voir "Effets indésirables"). Des symptômes gastro-intestinaux et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique sont possibles.

b) Traitement du surdosage
Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage. Le traitement est symptomatique et vise surtout à assurer l'équilibre hydro-électrolytique. Le charbon activé et le lavage gastrique ne sont utiles qu'en cas de surdosage massif (> 250 mg/kg). En cas d'insuffisance rénale sévère, Amoxiclav Sandoz peut être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : association d'un antibiotique bêta-lactame et d'un inhibiteur des bêta-lactamases
Code ATC : J01 CR 02

Amoxicilline
L'amoxicilline est une aminobenzylpénicilline bactéricide semi-synthétique (p-hydroxy ampicilline). Son site d'action est la paroi cellulaire bactérienne. L'amoxicilline inhibe la liaison croisée des structures de la paroi cellulaire par liaison des transpeptidases. L'instabilité qui en résulte entraîne la mort cellulaire par lyse.
Acide clavulanique

L'acide clavulanique est un produit naturel de Streptomyces clavuligerus et sa structure est similaire à celle du noyau de la pénicilline. Il ne possède qu'une légère activité antibactérienne, mais il inhibe de manière irréversible les bêta-lactamases à codage chromosomique des classes Richmond II, IV et VI et les bêta-lactamases à codage plasmidique des classes Richmond III et V.

L'utilisation simultanée d'acide clavulanique et d'amoxicilline empêche la dégradation de cette dernière par les bêta-lactamases. L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique est ainsi active contre plusieurs souches bactériennes résistantes à l'amoxicilline.

Seuils de résistance
Les seuils de CMI sont exprimés en concentration d'amoxicilline. Les bactéries sont en général considérées comme sensibles à des valeurs ≤ 4 µg/ml et résistantes à des valeurs ≥ 8 µg/ml, alors que M. catarrhalis non producteur de β-lactamase est considéré comme sensible à des valeurs ≤ 0.25 µg/ml et résistant à ≥ 0.5 µg/ml et H. influenzae non producteur de β-lactamase est considéré comme sensible à des valeurs ≤ 2 µg/ml. Str. pneumoniae est considéré comme sensible à l'association A/C pour une CMI ≤ 2 µg/ml et résistant pour une valeur ≥ 8 µg/ml.

Spectre d'action de l'association amoxicilline/acide clavulanique
L'émergence d'une résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour certaines espèces et il est souhaitable de s'informer sur la résistance locale, surtout lorsque l'on traite des infections sévères. Ces informations ne donnent qu'une indication approximative concernant la possibilité que certains micro-organismes soient sensibles ou non à Amoxiclav Sandoz. Dans la mesure où elles sont d'application, les informations concernant la résistance acquise en Europe des différents micro-organismes sont indiquées entre parenthèses.

Germes sensibles

Aérobies Gram+
Bacillus anthracis
Corynebacterium species
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroids
Staphylococcus aureus[*] *(1 – 43%)*
Staphylocoques coagulase-négatifs (y compris Staphylococcus epidermis) (< 10%)
Streptococcus pneumoniae[*#] *(0 – 26%*
Streptococcus pyogenes[*#]
Streptococcus species
Streptococcus viridans

Aérobies Gram-
Bordetella pertussis[#]
Brucella species[#]
Gardnerella vaginalis
Haemophilus influenzae[*] *(0 – 0.3 %)*
Legionella species
Moraxella catarrhalis[*]
Neissaria gonorrhoeae
Neissaria meningitidis[#]
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis
Vibrio cholerae

Anaérobies
Bacteroides species, y compris Bacteroides fragilis[*] *(1%)*
Clostridium species
Fusobacterium species
Peptococcus species[#]
Peptostreptococcus species[#]

Sensibilité intermédiaire

Aérobies Gram+
Enterococcus faecalis[*]
Enterococcus faecium
Aérobies Gram-
Escherichia coli[*] *(5-20%)*
Klebsiella species[*] *(7%)*
Proteus vulgaris
Salmonella species (souches résistantes à l'amoxicilline)
Shigella species (souches résistantes à l'amoxicilline)
Yersinia enterocolitica (souches résistantes à l'amoxicilline)

Germes résistants

Aérobies Gram+
Staphylocoques méti-R
Aérobies Gram-
Acinetobacter
Citrobacter
Enterobacter
Serratia
Proteus rettgeri
Morganella morganii
Providencia
Pseudomonas aeruginosa
Autres
Chlamydia
Mycoplasma
Rickettsia

[#] Aucune production de β-lactamases n'a été rapportée à ce jour pour ces espèces bactériennes.
[*] L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans des indications cliniques approuvées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Amoxicilline
La biodisponibilité absolue de l'amoxicilline est dose-dépendante et se situe entre 72 % et 94 % environ. A des doses comprises entre 250 mg et 750 mg, la biodisponibilité (paramètre AUC et/ou récupération dans l'urine) est linéaire par rapport à la dose. A des doses plus élevées, la résorption diminue. La résorption n'est pas influencée par l'absorption de nourriture. Les pics plasmatiques sont atteints 1 à 2 heures après l'administration. Le volume de distribution apparent se situe entre 0.3 et 0.4 l/kg environ et la liaison aux protéines sériques est d'environ 17 – 20%. L'amoxicilline traverse la barrière placentaire et une faible fraction est excrétée dans le lait maternel.

L'amoxicilline est en grande partie excrétée par voie rénale (52 ± 15 % d'une dose, sous forme inchangée dans les 7 heures) et une faible fraction est excrétée dans la bile. La clairance totale se situe entre 250 et 370 ml/min. environ. Chez les patients dont la fonction rénale est intacte, la demi-vie sérique est d'environ 1 heure (0.9 – 1.2 heure), chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 30 ml/min, elle avoisine les 6 heures et, en cas d'anurie, elle varie de 10 à 15 heures. Après administration orale d'une seule dose de 500/125 mg d'amoxicilline/acide clavulanique, la concentration plasmatique moyenne (après 8 heures) d'amoxicilline atteint 0.3 mg/l. La substance est hémodialysable.

Acide clavulanique
La biodisponibilité absolue de l'acide clavulanique avoisine les 60 %, mais elle varie fortement d'un

individu à l'autre. La résorption n'est pas influencée par l'absorption de nourriture. Les pics plasmatiques d'acide clavulanique sont atteints après environ 1 à 2 heures. Le volume de distribution apparent est d'environ 0.2 l/kg et la liaison aux protéines sériques est d'environ 22 %. L'acide clavulanique diffuse à travers le placenta. Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion dans le lait maternel.

La substance est partiellement métabolisée (environ 50 - 70%) et environ 40 % sont excrétés par les reins (18 – 38 % de la dose sous forme inchangée). La clairance totale est d'environ 260 ml/min. Chez les patients dont la fonction rénale est intacte, la demi-vie sérique est d'environ 1 heure, elle est d'environ 2.6 heures chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 70 ml/min et, en cas d'anurie, elle se situe entre 3 et 4 heures. Après administration orale d'une seule dose de 500/125 mg d'amoxicilline/acide clavulanique, la concentration plasmatique moyenne (après 8 heures) d'acide clavulanique atteint 0.08 mg/l. La substance est hémodialysable.

Aucune interaction pharmacologique significative n'a été observée à ce jour entre l'amoxicilline et l'acide clavulanique.

5.3 Données des études de sécurité préclinique

a) Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë (DL_{50}) de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique chez des animaux adultes et des nouveau-nés ont confirmé le potentiel très faible de toxicité. La DL_{50} de l'acide clavulanique (sel potassique) est déterminée par le taux de potassium. L'administration simultanée d'acide clavulanique (sel potassique) et d'amoxicilline n'engendre aucune toxicité inattendue ou synergique.

b) Toxicité chronique/subaiguë

Des études approfondies sur la toxicité chronique ont été menées sur base de normes internationales. Ce n'est qu'avec des doses élevées (correspondant à 20-50 fois la dose maximale chez l'humain) que l'on a observé de légères modifications hématologiques et chimiques, qui disparaissent totalement après l'arrêt du traitement.

c) Potentiel mutagène et cancérigène

Les études in vitro et in vivo n'ont révélé aucun signe d'effets mutagènes quelconques de l'association amoxicilline - acide clavulanique.

d) Toxicité pour la reproduction

Après traitement de différentes infections chez des femelles gravides (environ 560 gestations) par l'association amoxicilline/acide clavulanique, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence des malformations. L'amoxicilline et l'acide clavulanique diffusent à travers le placenta et sont excrétés dans le lait maternel (élimination présumée de l'acide clavulanique dans le lait maternel).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéarate de magnésium, talc, povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, triéthyl citrate, hypromellose, éthylcellulose, laurylsulfate sodique, alcool cétylique, dioxyde de titane (E 171).

6.2 Cas d'incompatibilités

Inconnus.

6.3 Validité

3 ans.

6.4 Précautions particulières de stockage

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Blister en aluminium avec enrobbage de polyethylène.
Emballages de 10, 12, 15, 16, 20, 30, 100x1 comprimés pelliculés.
Conditionnement hospitalier de 100 comprimés pelliculés.

Tous les conditionnements ne sont pas commercialisés.

6.6 Mode d'emploi/instructions de manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz S.A.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1472 IS 22 F3

9. DELIVRANCE

Sur prescription médicale

10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : janvier 2000
B. Date de renouvellement de l'autorisation :

11. DATE DE DERNIERE REVISION DU TEXTE /APPROBATION DU RCP

A. Date de dernière mise à jour du RCP : juillet 2004
B. Date de la dernière approbation du RCP : 14/11/2005